

Czy alergia stanowi czynnik ryzyka zespołu przewlekłego zmęczenia?

Is allergy a risk factor of chronic fatigue syndrome?

ŁUKASZ SOKOŁOWSKI¹, NATALIA UKLEJA-SOKOŁOWSKA¹, PAWEŁ ZALEWSKI¹, ZBIGNIEW BARTUZI²

¹ Zakład Ergonomii i Fizjologii Wysiłku Fizycznego, Katedra Higieny, Epidemiologii i Ergonomii, Collegium Medicum w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

² Katedra i Klinika Alergologii, Immunologii Klinicznej i Chorób Wewnętrznych, Collegium Medicum w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

Streszczenie

Zespół przewlekłego zmęczenia jest poważną, wyniszczającą chorobą, dotykającą miliony osób na całym świecie. Wiedza na temat tej jednostki chorobowej jest niewystarczająca. Wielu lekarzy nie zna kryteriów rozpoznania CFS.

Pierwsze prace dotyczące częstości występowania alergii u osób leczonych z powodu zespołu przewlekłego zmęczenia pojawiły się już pod koniec lat osiemdziesiątych. Postulowano wtedy, że atopia współwystępuje z CFS u ponad 50% chorych. Wyniki kolejnych opublikowanych prac niejednokrotnie były sprzeczne. W trakcie poszukiwań markerów immunologicznych zespołu przewlekłego zmęczenia okazało się, że część cytokin, które biorą udział w zapaleniu o etiologii atopowej wykazuje także wzmożoną aktywność u chorych z CFS.

Celem pracy było podsumowanie współczesnej wiedzy o związku pomiędzy atopią i zespołem przewlekłego zmęczenia.

Słowa kluczowe: CFS, allergy, II-5, II-13

Summary

Chronic fatigue syndrome is a serious, debilitating disease affecting millions of people around the world. Unfortunately knowledge about this disease is still insufficient. Many doctors do not know the diagnostic criteria of CFS.

First reports on the incidence of allergies in people suffering from chronic fatigue syndrome emerged in the late eighties. At that time it was postulated that atopy coincides with CFS in 50% of patients. The results of the subsequently published works were often contradictory.

During research on immunological markers of chronic fatigue syndrome it was found that some of the cytokines involved in the etiology of atopic inflammation also exhibit enhanced activity in patients with CFS.

The aim of this study was to summarize current knowledge concerning the relationship between atopy and chronic fatigue syndrome.

Keywords: CFS, allergy, II-5, II-13

© Alergia Astma Immunologia 2016, 21 (2): 96-101

www.alergia-astma-immunologia.pl

Przyjęto do druku: 22.03.2016

Adres do korespondencji / Address for correspondence

Natalia Ukleja-Sokołowska

Katedra i Klinika Alergologii, Immunologii Klinicznej i Chorób Wewnętrznych,

Collegium Medicum w Bydgoszczy

Ul. Ujejskiego 75, 85-168 Bydgoszcz

Tel. 691 97 39 69

e-mail: ukleja@10g.pl

Wstęp

Zespół przewlekłego zmęczenia (ang. *chronic fatigue syndrome*, CFS) jest złożoną jednostką chorobową, której głównym objawem jest przewlekłe zmęczenie, któremu towarzyszą specyficzne objawy somatyczne i psychologiczne. Nieliczni badacze analizowali związek między CFS i stanem zapalnym wywołanym alergią. W trakcie prób wyjaśnienia patogenety tej złożonej choroby brano pod uwagę różne hipotezy. Analiza profilu immunologicznego chorych z CFS wykazała, że część cytokin, które odpowiadają za występowanie chorób atopowych, bierze udział w inicjacji zaburzeń, które prowadzą w efekcie do występowania zespołu przewlekłego zmęczenia. Wyniki prowadzonych do tej pory badań są niejednoznaczne.

Publikacja powstała w oparciu o artykuły uzyskane na podstawie analizy prac zindeksowanych w bazie PubMed oraz baz należących do systemu Web of Science. Bazę przeszukano pod kątem odpowiednich słów kluczowych oraz ich kombinacji: CFS, *chronic fatigue syndrome*, *atopy*, *allergy*, *sensitization*, *IgE*. Uwzględniono artykuły publikowane w latach 1980-2016.

Zespół przewlekłego zmęczenia – informacje ogólne

Zespół przewlekłego zmęczenia jest poważną, wyniszczającą chorobą, dotykającą miliony osób na całym świecie.

cie. Choroba ta charakteryzuje się głębokim zmęczeniem, zaburzeniami funkcji poznawczych, problemami ze snem, zaburzeniami układu autonomicznego, bólem i innymi objawami, które nasilane są przez jakikolwiek rodzaj wysiłku. Wielu pacjentów cierpiących na CFS ma problemy z funkcjonowaniem w społeczeństwie, podjęciem pracy, a nawet wykonywaniem najprostszych codziennych zadań [1-5].

Wiedza na temat tej jednostki chorobowej jest niewystarczająca. Wielu lekarzy nie zna kryteriów rozpoznania CFS. Pierwsza definicja zespołu przewlekłego zmęczenia została opracowana już w 1988 roku przez *US Centers for Disease Control and Prevention* (CDC). W 1994 roku Fukuda i wsp. udoskonali kryteria tej choroby zaproponowane przez CDC i przez dłuższy czas większość badaczy opierała się właśnie na nich (tab. I) [6].

W ostatnich latach nastąpił wzrost zainteresowania CFS, czego dowodem jest raport *National Institute of Medicine* (IOM), opublikowany w lutym 2015 r., proponujący nowe kryteria diagnostyczne CFS (tab. II) [1,2].

Częstość występowania CFS wg różnych źródeł szacuje się na 2-4:1000 przypadków w populacji ludzi dorosłych. Szczyt zachorowania przypada na 11-14 r.ż. u dzieci oraz 2 i 3 dekadę życia u osób dorosłych. Kobiety chorują około dwukrotnie częściej [4,7].

Patogeneza CFS pozostaje nie w pełni wyjaśniona. Diagnoza jest stawiana na podstawie obecności typowych objawów klinicznych, przy jednoczesnym wykluczeniu innych jednostek chorobowych o podobnym przebiegu. Trwają poszukiwania markerów, które ułatwiłyby rozpoznanie i umożliwiły przewidywanie przebiegu choroby. W etiologii CFS bierze się pod uwagę infekcję wirusową, zaburzenia układu immunologicznego, wewnątrzwydzielniczego (m.in. zaburzenia osi podwzgórze-przysadka), zaburzenia w funkcjonowaniu mięśni poprzecznie prążkowanych, układu krążenia. Wiele prac podkreśla nieprawidłowości w autonomicznym układzie nerwowym, skutkujące nietolerancją ortostatyczną [3,4,5,7].

Podejmowano próby leczenia pacjentów ze stwierdzonym CFS za pomocą różnych metod, m.in. podając leki przeciwdepresyjne, jednak nie wykazano ich skuteczności w leczeniu tego zaburzenia. Dostępne badania wskazują, że niektórzy pacjenci mogą odnieść korzyść ze stosowania leków przeciwdepresyjnych celem leczenia towarzyszącej CFS depresji lub bezsenności. Nieefektywne okazało się także stosowanie sterydów systemowych w niskich dawkach, natomiast dawki wysokie grożą poważnymi skutkami ubocznymi.

Do tej pory najbardziej skuteczna w leczeniu CFS okazała się terapia behawioralno-poznawcza, z bardzo korzystnym NNT (*number needed to treat*) wynoszącym 2 [8].

Tabela I. Kryteria CFS wg *US Centers for Disease Control and Prevention*, w modyfikacji Fukuda i wsp. Rozpoznanie oparte o występowanie kryterium głównego (I) i przynajmniej 4 kryteriów dodatkowych (II) [6]

I. Klinicznie ocenione, niewyjaśnione, ciągłe lub nawracające, przewlekłe zmęczenie, które jest zdiagnozowane *de novo* (nie występuje całe życie), nie będące wynikiem trwającego wysiłku, nie zmniejszające się po odpoczynku, w wyniku którego dochodzi do znacznego obniżenia poziomu aktywności naukowej, osobistej oraz społecznej.

II. Dodatkowo muszą występować minimum 4 poniższe objawy, trwające lub powracające w ciągu przynajmniej 6 miesięcy, nie poprzedzone wysiłkiem.

1. Odczuwana przez pacjenta niesprawność koncentracji i pamięci krótkotrwałej, powodujące obniżenie aktywności naukowej, społecznej i w życiu osobistym.
2. Ból gardła.
3. Tkliwość szyjnych lub pachowych węzłów chłonnych.
4. Bóle mięśni.
5. Bóle głowy o nowym charakterze lub ciężkości.
6. Sen nie umożliwiający regeneracji.
7. Powysiłkowe zmęczenie trwające dłużej niż 24 godziny.
8. Dolegliwości bólowe obejmujące wiele stawów, bez ich obrzęku lub zaczerwienienia.

Tabela II. Zaproponowane przez IOM kryteria CFS z 2015 roku [2]

Trzy podstawowe kryteria niezbędne do ustalenia rozpoznania CFS:

1. Istotne obniżenie lub niesprawność w zakresie aktywności naukowej, społecznej i osobistej w porównaniu do okresu przed chorobą. Objawy utrzymują się więcej niż 6 miesięcy, towarzyszy im zmęczenie, które często jest głębokie, powstałe *de novo* (nie występujące całe życie) i nie będące wynikiem intensywnego wysiłku fizycznego, a także nie zmniejszane przez odpoczynek

2. Powysiłkowe znużenie

3. Sen nie umożliwiający regeneracji

Dodatkowo obecność jednego z wymienionych objawów:

Pogorszenie funkcji poznawczych

Nietolerancja ortostatyczna

CFS a choroby atopowe

Pierwsze prace dotyczące częstości występowania alergii u osób leczonych z powodu zespołu przewlekłego zmęczenia pojawiły się już pod koniec lat osiemdziesiątych. Postulowano wtedy, że atopia współwystępuje z CFS u ponad 50% chorych [9]. Występowanie atopii w populacji ogólnej oceniane jest na około 20%. Fakt, że alergia niejednokrotnie wyprzedza wystąpienie CFS sugeruje udział mechanizmów immunologicznych odpowiedzialnych za to schorzenie w patogenezie CFS. Objawy alergii są bardzo zmienne i u wielu pacjentów nietypowe, jednak choć wielu chorych w trakcie zaostrzenia choroby alergicznej skarży się na ogólne osłabienie, zdecydowana większość nie spełnia kryteriów zespołu przewlekłego zmęczenia [10].

Borish i wsp. badali 18 pacjentów z CFS pod kątem występowania parametrów charakterystycznych dla zapalenia alergicznego, a także oceniali profil psychologiczny chorych. Do grupy kontrolnej zakwalifikowano 11 osób zdrowych, 14 pacjentów leczonych z powodu alergii i 12 pacjentów, u których stwierdzono depresję. Określono aktywność cytokin prozapalnych TNF- α , IFN- α , i IL-10. Stwierdzono podwyższone stężenie TNF- α i IFN- α w grupie chorych z CFS i w grupie chorych z alergią, w stosunku do osób zdrowych. Zarówno u osób leczonych z powodu alergii jak i tych z CFS stężenie IL-10 było niższe w stosunku do grupy kontrolnej. Jednak na wyniki z pewnością wpływa fakt, że u większości pacjentów w grupie CFS jednocześnie występuje atopia (15 z 18 pacjentów, na podstawie wyników testów skórnych punktowych). Testy skórne można było wykonać u 10 pacjentów z depresją, a dodatni wynik z co najmniej jednym alergenem stwierdzono w tej grupie aż u 8 chorych. Na podstawie tych wyników oraz oceny profilu psychologicznego badanych autorzy wysnuli wniosek, że u predysponowanych osób o odpowiednim profilu psychologicznym, odpowiedź immunologiczna charakterystyczna dla alergicznego stanu zapalnego może prowadzić do wystąpienia zespołu przewlekłego zmęczenia [10].

Ciekawą pracę opublikowali w 2009 roku Fletcher i wsp. Badacze poszukiwali markerów serologicznych CFS, badając surowicę 40 pacjentek ze stwierdzonym zespołem przewlekłego zmęczenia oraz 59 zdrowych kobiet stanowiących grupę kontrolną. Stwierdzono, że pomiędzy grupą badaną i grupą kontrolną nie ma istotnych statystycznie różnic w stężeniu TNF α , IFN γ , IL-2, IL-10, IL-23 and IL-17. W grupie badanej zauważono podwyższone stężenie LT α , IL-1 α , IL-1 β , IL-4, IL-5, IL-6 and IL-12, a obniżone IL-8, IL-13 and IL-15. Na podstawie analizy statystycznej wyników wytypowano IL-6, IL-15, IL-8, IL-13, IL-1 α i IL-1 β jako możliwe markery CFS [11].

Część wymienionych cytokin prozapalnych spełnia także istotną rolę w alergii. Patogeneza chorób alergicznych związana jest w dużej mierze z zachwianiem równowagi pomiędzy populacjami limfocytów Th1/Th2, w kierunku Th2, czemu sprzyja albo wzrost aktywności IL-4, IL-5 i IL-13, albo spadek aktywności cytokin promujących odpowiedź Th1, czyli np. interferonu- γ (IFN γ) i IL-12 [12].

Conti i wsp. także sugerowali związek między alergią i CFS. Badali oni stężenie kationowego białka eozynofilów (ang. *eosinophil cationic protein*, ECP), zwanego także rybonukleazą 3, zlokalizowanego w matrix eozynofilów. W trakcie pobudzenia eozynofila w odpowiedzi na np. alergen uwalniane są ziarnistości wraz z ECP, wobec czego poziom badanego ECP świadczy o aktywności eozynofilów. Badano poziom ECP u 35 pacjentów ze stwierdzonym ze-

społem przewlekłego zmęczenia oraz u 14 osób zdrowych, z ujemnym wywiadem w kierunku CFS i alergii. Stwierdzono podwyższony poziom ECP w grupie badanej. Wyniki badania RAST w grupie badanej były dodatnie z co najmniej jednym alergenem u 77% pacjentów, natomiast u wszystkich 14 osób zdrowych wyniki badania RAST były ujemne. W tym przypadku trudno ocenić, czy podwyższony poziom ECP związany był z alergią, często występującą w grupie badanej, czy też CFS i alergia mają wspólny mechanizm immunologiczny [13].

Pomimo cech, które mogłyby sugerować związek CFS z alergią, nie wszystkie wyniki badań potwierdzają tę tezę. Ferré Ybarz i wsp. przebadali 25 pacjentów ze zdiagnozowanym CFS i 20 osób zdrowych. U wszystkich chorych zebrano szczegółowy wywiad alergologiczny z uwzględnieniem występowania takich chorób jak astma oskrzelowa, alergiczny nieżyt nosa, alergia pokarmowa, atopowe zapalenie skóry i kontaktowe zapalenie skóry. W obu grupach wykonano także testy skórne punktowe. Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami zarówno w kontekście wyników testów skórnych jak i wywiadu chorobowego. Zauważono jednak, że pacjenci chorujący na zespół przewlekłego zmęczenia częściej doświadczali objawów ze strony układu oddechowego [14].

Kowal i wsp. podali analizie surowicę krwi 50 pacjentów ze zdiagnozowanym CFS. Badano stężenie całkowitego i swoistego IgE skierowanego przeciwko 20 najczęściej uczulającym alergenom. Ogólna częstość występowania podwyższonego stężenia IgE całkowitego (powyżej 100 IU/ml) wynosiła 22%, a ogólna częstość występowania podwyższonego stężenia IgE swoistego dla wybranych alergenów wynosiła 36% (w populacji ogólnej oceniono tę wartość na 20-35%). Najczęściej uczuły roztocza kurzu domowego (24-26%). Na podstawie wyników nie stwierdzono zwiększonej częstości występowania alergenowo swoistego IgE w populacji pacjentów ze stwierdzonym CFS w stosunku do populacji ogólnej [15].

Już w 1998 roku powstały pierwsze badania mające na celu ocenę związku występowania niealergicznego zapalenia błony śluzowej nosa z zespołem przewlekłego zmęczenia. 51 pacjentów z CFS, 34 osoby zdrowe, 27 osób leczonych z powodu alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i 17 pacjentów leczonych z powodu chorób reumatologicznych poddano badaniu ankietowemu dotyczącemu objawów chorobowych oraz testom skórnym punktowym. Okazało się, że aż 76% pacjentów leczonych z powodu zespołu przewlekłego zmęczenia ma objawy charakterystyczne dla zapalenia błony śluzowej nosa, 30% miało dodatnie testy skórne, co może potwierdzać alergiczne podłoże objawów, natomiast 46% miało niealergiczne zapalenie błony śluzowej nosa [16].

W 2010 roku Baraniuk JN. i wsp. rozważali związek między zapaleniem błony śluzowej nosa, fibromyalgią i zespołem przewlekłego zmęczenia. Zwrócili oni uwagę na bardzo złożony obraz kliniczny pacjentów, u których zdiagnozowano CFS, u których nierzadkie są takie objawy, jak zapalenie błony śluzowej nosa, z dominującym wodnistym wyciekem, bądź przeciwnie, uczuciem blokady nosa, zespołem jelita drażliwego, migrenowymi bólami głowy i wieloma innymi. Pacjenci ci niejednokrotnie trafiają do lekarza alergologa i mimo wzrostu wiedzy na temat CFS oraz możliwości wykorzystania nowoczesnych technik badawczych często stanowią wyzwanie diagnostyczne i terapeutyczne [17].

Omawiane do tej pory mechanizmy alergii odnosiły się do reakcji IgE zależnych (reakcji typu I). Badano także udział mechanizmów nie IgE-zależnych w patogenezie zespołu przewlekłego zmęczenia. Według tradycyjnego podziału reakcji nadwrażliwości (wg Gella Coombsa) uczulenie na metale to klasyczna alergia kontaktowa z dominującym udziałem limfocytów Th 1, wydzielających IFN γ , co stanowi mechanizm reakcji alergicznej typu IV. Złotym standardem w diagnostyce alergii na metale są testy płatkowe, których wynik odczytujemy po 48 i 72 godzinach [18].

Ciekawych obserwacji dokonali Marcusson i wsp. Badali oni związek uczulenia na metale, w szczególności nikiel, z występowaniem zespołu przewlekłego zmęczenia. Do grupy badanej zakwalifikowano 50 pacjentów (14 mężczyzn i 36 kobiet) ze zdiagnozowanym CFS (na podstawie kryteriów CDC - *Center for Disease Control*). Do grupy kontrolnej zakwalifikowano 73 osoby zdrowe. U wszystkich chorych wykonano testy płatkowe ze standaryzowanymi odczynnikami zawierającymi między innymi związki kobaltu, rtęci, niklu, złota, palladu, srebra. Uczulenie na nikiel stwierdzono u 36% pacjentów w grupie CFS, w porównaniu do 19% osób z grupy kontrolnej ($p < 0,05$). W grupie badanej uczulenie na nikiel stwierdzono aż u 52% kobiet (24% w grupie kontrolnej) i u 14% mężczyzn (9% w grupie kontrolnej). Także alergia na niektóre inne metale była również częstsza w grupie chorych z CFS w porównaniu do grupy kontrolnej, jednak wyłącznie w przypadku alergii na nikiel różnica była istotna statystycznie [19]. Wyniki te mają istotne implikacje kliniczne, gdyż opisywano nie tylko reakcje miejscowe, ale też systemowe, związane z narażeniem na metale. Niekiedy nietypowe objawy udawało się wyjaśnić obecnością wypełnień zębowych zawierających metale, na które pacjent był nadwrażliwy [18,19]. W opisanym badaniu w trakcie zbierania wywiadu pytano także chorych o wpływ wykonywanych testów płatkowych na samopoczucie. Ogólne zmęczenie, którego nasilenie pacjent kojarzył z wykonaniem testów płatkowych z roztworami związków badanych metali, podawało 26% pacjentów w grupie CFS i tylko 3% pacjentów w grupie kontrolnej ($p < 0,001$) [20].

Sterzl i wsp. także rozważali wpływ nadwrażliwości na metale na występowanie zespołu przewlekłego zmęczenia i chorób autoimmunologicznych. Badacze brali pod uwagę historię leczenia stomatologicznego u pacjentów. Stwierdzili oni, że nadwrażliwość na związki niklu i rtęci u osób posiadających metalowe wypełnienia zębowe może mieć wpływ na występowanie przewlekłego zmęczenia i innych, niespecyficznych objawów. U części chorych usunięto metalowe wypełnienia i zastąpiono je substancjami stosowanymi w protetyce, które są wolne od metali. Po 6 miesięcznej obserwacji stwierdzono subiektywną poprawę samopoczucia badanych chorych [21].

Na problem wpływu atopii na występowanie zespołu przewlekłego zmęczenia można też spojrzeć z innej strony. Wydaje się, że gdyby zapalenie o etiologii alergicznej miało wpływ na występowanie CFS, to stosowanie leków zapobiegających wystąpieniu objawów atopii powinno pomóc chorym z CFS. W 1996 roku prowadzono badanie badające wpływ podawania preparatu terfenadyny (leku antyhistaminowego, metabolizowanego w wątrobie do substancji czynnej - fexofenadyny) u chorych ze stwierdzonym CFS. Pacjentów poddawano dwumiesięcznej terapii, podając 2 razy dziennie 60 mg substancji badanej lub placebo. Badanie miało charakter próby podwójnie ślepej kontrolowanej

placebo i objęło 28 pacjentów. Nie wykazano skuteczności podawania tego leku u chorych z CFS [22]. Terfenadyna (w USA znana pod nazwą Seldane) została wycofana w 1997 roku z powodu licznych skutków ubocznych, obecnie stosowany szeroko jest jej metabolit - fexofenadyna [23].

Najnowsza praca dotycząca związku CFS z atopią została opublikowana w lipcu 2015 roku przez zespół chińskich badaczy. Yang TY i wsp. analizowali dokumentację medyczną 42 558 osób z atopią i 170 232 osób bez atopii, dostępną w bazach danych narodowego systemu ubezpieczeń zdrowotnych (ang. *the National Health Insurance Research Database*). Badanie objęło lata 2005-2007, z powtórzną oceną w 2011 roku, pacjenci z obu grup mieli porównywalne parametry demograficzne [24]. W badaniu tym CFS rozpoznawano na podstawie definicji Fukuda K. i wsp. (1994) [6]. Okazało się, że częstość CFS była wyższa w populacji atopowej niż nieatopowej (1,37 vs 0,87 na 1000 osób rocznie, HR 1,48 (95%, z przedziałem ufności 1,30-1,69)). Co więcej, autorzy zauważyli, że jeżeli pacjent cierpi na więcej niż jedną chorobę alergiczną ryzyko CFS jest jeszcze większe [24].

Opisane powyżej badania w większości zdają się potwierdzać tezę, że u pacjentów, u których rozpoznano zespół przewlekłego zmęczenia, choroby alergiczne rozpoznaje się częściej niż w populacji ogólnej. Warto zauważyć, że omówione badania niejednokrotnie różnią się metodologią, w tym zastosowanymi kryteriami rozpoznania CFS, co uniemożliwia obiektywne porównanie ich wyników. Profil immunologiczny pacjentów leczonych z powodu CFS wydaje się sprzyjać występowaniu chorób atopowych. Z pewnością niezbędne są dalsze badania, obejmujące duże grupy pacjentów z CFS, aby ostatecznie rozstrzygnąć, jaki jest związek pomiędzy tym zespołem a alergią. Zachęcające wydaje się, że u chorych z CFS, ze stwierdzoną nadwrażliwością na nikiel i rtęć, usunięcie wypełnień zębowych zawierających związki tych metali spowodowało subiektywną poprawę samopoczucia i funkcjonowania. Z drugiej jednak strony stosowanie leków antyhistaminowych, a także sterydów systemowych, nie znajduje zastosowania w leczeniu chorych z CFS, co pośrednio neguje możliwość, jakoby choroby atopowe brały bezpośredni udział w patogenezie zespołu przewlekłego zmęczenia.

Inne zespoły chorobowe

Istnieje kilka innych jednostek chorobowych, o niespecyficznych objawach, które warto wziąć pod uwagę w różnicowaniu zespołu przewlekłego zmęczenia.

Zespół chorego budynku (ang. *sick building syndrome*, SBS) zwykle objawia się przewlekłym zmęczeniem nieznacznego stopnia, objawami ze strony górnych dróg oddechowych oraz bólami głowy. Przyczyną tego, relatywnie mało znanego zespołu, są czynniki drażniące znajdujące się w szczelnych, niedostatecznie wentylowanych pomieszczeniach. Wśród czynników, powodujących wystąpienie objawów SBS wymienia się produkty spalania, cząsteczki pyłu zawieszonego, włókna mineralne, lotne substancje zapachowe oraz organizmy żywe: bakterie, wirusy, roztocza i pleśń [25,26]. Chester i wsp. w 1997 roku badali związek pomiędzy CFS i SBS. Na podstawie 4-letniej obserwacji 23 pacjentów autorzy stwierdzili, że przewlekłe zmęczenie, które jest związane z zespołem chorego budynku częściej ulega poprawie, niż spontanicznie występujące zmęczenie, bez związku z SBS [27].

Innym ciekawym zespołem są objawy wynikające z narażenia na wewnątrzdomowe grzyby pleśniowe lub lotne związki organiczne (ang. *volatile organic compounds*, VOC). Al-Ahmad i wsp. w 2010 roku opublikowali ciekawe badanie, w którym poddano analizie 32 pacjentów, u których potwierdzono narażenie na grzyby pleśniowe z gatunku *Stachybotrys charta rum*, a także innych (*Aspergillus*, *Penicillium*). Ekspozycja w 88% przypadków miała miejsce w miejscu zatrudnienia. Zauważono, że objawy kliniczne, wynikające z narażenia na pleśń, to najczęściej kaszel (79%), duszność (70%) i uczucie ciężkości w klatce piersiowej (64%). Ogólne zmęczenie zgłaszało 17 (51%) badanych chorych. Objawy te miały przewlekły charakter i u 91% pacjentów trwały powyżej 6 tygodni. Co ciekawe, dodatnie testy skórne z wyciągami alergenowymi pleśni stwierdzono jedynie u 30% badanej populacji. Sugeruje to, że patogenezą VOC jest inna niż alergiczna. Często zespół ten nakłada się z omówionym powyżej SBS [28]. Należy podkreślić, że jakość powietrza i narażenie na czynniki środowiskowe jest w szczególnym stopniu niebezpieczne u małych dzieci, stąd np. w Japonii Ministerstwo Środowiska prowadzi intensywne badania nad ekspozycją na czynniki drażniące u dzieci od urodzenia, a 4-letnia obserwacja obejmuje aż 103 000 rodzin [29].

Kolejną jednostką, którą warto wziąć pod uwagę u pacjentów o nietypowych objawach, którym towarzyszy przewlekłe zmęczenie jest zespół kruchości (ang. *frailty syndrome*, FS), występujący u osób w wieku podeszłym.

Dotychczas nie opracowano jednolitej definicji FS ani ogólnie uznanych kryteriów diagnostycznych tego zespołu. Wiadomo, że zespół ten jest następstwem obniżenia się fizjologicznych rezerw wielu narządów. Hipotezy, dotyczące patogenezę FS, biorą pod uwagę czynniki hormonalne, zapalne, udział chorób towarzyszących, a także złą sytuację społeczną i ekonomiczną. Istnieje także kilka skal, które pełnią funkcję pomocniczą, m.in. *Cardiovascular Health Study Scale* (CHS) [30]. FS wpływa negatywnie na rokowanie u pacjentów leczonych z powodu innych przyczyn, takich jak np. ostry zespół wieńcowy. Obniża także znacząco ich jakość życia [31].

Podsumowanie

Związek pomiędzy występowaniem chorób atopowych a zespołem przewlekłego zmęczenia był zagadnieniem cieszącym się zainteresowaniem badaczy na przełomie XX i XXI wieku. Powstało wtedy kilka prac, których wyniki są sprzeczne. Nie ulega wątpliwości, że zarówno w populacji atopików jak i osób z zespołem przewlekłego zmęczenia występują zmiany immunologiczne, mogące sugerować związek między tymi schorzeniami. Warto zwrócić uwagę, że w 2015 roku zmieniły się znacząco kryteria rozpoznawania CFS. Brakuje nowych badań, które ostatecznie, w oparciu o współczesną wiedzę i możliwości diagnostyczne, odpowiedziałyby na pytanie „Czy istnieje związek między zespołem przewlekłego zmęczenia i atopią?”.

Piśmiennictwo

- Maquet D, Demoulin C, Crielaard JM. Chronic fatigue syndrome: a systematic review. *Ann Readapt Med Phys* 2006; 49: 337-47.
- Raport The National Academies Institute of Medicine, Beyond Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Redefining an Illness. <https://iom.nationalacademies.org/Reports/2015/ME-CFS.aspx>
- Allen J, Murray A, Di Maria C, Newton J. Chronic fatigue syndrome and impaired peripheral pulse characteristics on orthostasis: a new potential diagnostic biomarker. *Physiol Meas* 2012; 33: 231-41.
- Chambers D, Bagnall A, Hempel S, Forbes C. Interventions for the treatment, management and rehabilitation of patients with chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: an updated systematic review. *J R Soc Med* 2006; 99: 506-20.
- Avellaneda Fernández A, Pérez Martín A, Izquierdo Martínez M i wsp. Chronic fatigue syndrome: aetiology, diagnosis and treatment. *BMC Psychiatry* 2009; 23: 9.
- Fukuda K, Straus SE, Hickie I i wsp. The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. International Chronic Fatigue Syndrome Study Group. *Ann Intern Med* 1994; 121: 953-9.
- Shepherd C, Chaudhuri A. ME/CFS/PVFS, ME Association: ME/CFS/PVFS An exploration of the Key clinical Issues 2013: Purple Booklet, Seventh Edition, May 2013.
- Reid S, Chalder T, Cleare A i wsp. Chronic fatigue syndrome. *BMJ Clin Evid* 2011; 2011 pii: 1101.
- Straus SE, Dale JK, Wright R, Metcalfe DD. Allergy and the chronic fatigue syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 81(5 Pt 1): 791-5.
- Borish L, Schmalings K, DiClementi JD i wsp. Chronic fatigue syndrome: identification of distinct subgroups on the basis of allergy and psychologic variables. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 222-30.
- Fletcher MA, Zeng XR, Barnes Z i wsp. Plasma cytokines in women with chronic fatigue syndrome. *J Transl Med* 2009; 7:96.
- Holgate ST, Polosa R. Treatment strategies for allergy and asthma. *Nat Rev Immunol* 2008; 8: 218-30.
- Conti F, Magrini L, Priori R i wsp. Eosinophil cationic protein serum levels and allergy in chronic fatigue syndrome. *Allergy* 1996; 51: 124-7.
- Ferré Ybarz L, Cardona Dahl V, Cadahía García A i wsp. [Prevalence of atopy in chronic fatigue syndrome]., *Allergol Immunopathol (Madr)* 2005; 33: 42-7.
- Kowal K, Schacterle RS, Schur PH i wsp. Prevalence of allergen-specific IgE among patients with chronic fatigue syndrome. *Allergy Asthma Proc* 2002; 23: 35-9.
- Baraniuk JN, Clauw DJ, Gaumond E. Rhinitis symptoms in chronic fatigue syndrome. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998; 81: 359-65.
- Baraniuk JN, Zheng Y. Relationships among rhinitis, fibromyalgia, and chronic fatigue. *Allergy Asthma Proc* 2010; 31: 169-78.
- Bartuzi Z, Ukleja-Sokołowska N. Alergia na cynk. *Alergia* 2014; 4: 49-52.
- Marcusson JA, Lindh G, Evengård B. Chronic fatigue syndrome and nickel allergy. *Contact Dermatitis* 1999; 40: 269-72.
- Marcusson JA. The frequency of mercury intolerance in patients with chronic fatigue syndrome and healthy controls. *Contact Dermatitis* 1999; 4: 60-1.
- Sterzl I, Procházková J, Hrdá P i wsp. Mercury and nickel allergy: risk factors in fatigue and autoimmunity. *Neuro Endocrinol Lett* 1999; 20: 221-8.
- Steinberg P, McNutt BE, Marshall P i wsp. Double-blind placebo-controlled study of the efficacy of oral terfenadine in the treatment of chronic fatigue syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97: 119-26.

23. <http://web.archive.org/web/20080223144824/http://www.fda.gov/bbs/topics/ANSWERS/ANS00843.html> (data pobrania 08.02.2016).
24. Yang TY, Kuo HT, Chen HJ i wsp. Increased Risk of Chronic Fatigue Syndrome Following Atopy: A Population-Based Study. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e1211.
25. Chester AC, Levine PH. Concurrent sick building syndrome and chronic fatigue syndrome: epidemic neuromyasthenia revisited. *Clin Infect Dis* 1994; 18(Suppl 1): S43-8.
26. Bogacka E. Wpływ współczesnych pomieszczeń na rozwój i przebieg chorób alergicznych. *Alergia Astma Immunologia* 2011; 16: 75-9.
27. Chester AC, Levine PH. The natural history of concurrent sick building syndrome and chronic fatigue syndrome. *J Psychiatr Res* 1997; 31: 51-7.
28. Al-Ahmad M, Manno M, Ng V i wsp. Symptoms after mould exposure including *Stachybotrys chartarum*, and comparison with darkroom disease. *Allergy*. 2010; 65: 245-55.
29. Nakayama S. Exposure Measurements in Japan Environment and Children's Study. *Yakugaku Zasshi* 2016; 136: 795-8.
30. Uchmanowicz I, Lisiak M, Jankowska-Polańska B. Narzędzia badawcze stosowane w ocenie zespołu kruchości. *Gerontol Pol* 2014; 22: 1-8.
31. Lisiak M, Uchmanowicz I, Wontor R. Frailty and quality of life in elderly patients with acute coronary syndrome. *Clin Interv Aging* 2016; 11: 553-62.